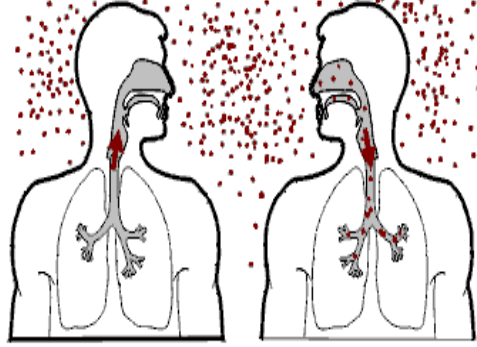


# TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA, PATOGENEZ VE TANI

Prof. Dr. Zeki KILIÇASLAN

## TÜBERKÜLOZDA BULAŞMA



1882 yılında Robert Koch tüberküloz basilini bularak tüberkülozun bulaşıcı bir hastalık olduğunu gösterdi. Tüberküloz insandan insana basil içeren hava ile bulaşmaktadır. İneklerde hastalığın eradike edilmesi ve sütün kaynatılarak veya pastörize edilerek içilmesi ile oral yolla bulaşma nadir görülen bir duruma dönüşmüştür. Fakat hayvan tüberkülozunun bulunduğu ülkelerde oral yol hala bir bulaşma yolu olmaya devam etmektedir. İnfekte yaralarla direkt kontaminasyon mümkün olabilmektedir, fakat bu bulaşma yolu da oldukça az görülür.

Tüberkülozun hava yolu ile bulaşmasının mekanizmaları 1930'lu yıllarda Wells ve arkadaşları tarafından "damlacık çekirdekleri ile bulaşma" teorisi ile açıklanmıştır. Tüberkülozlu bir hastanın öksürme, hapşırma ve konuşması ile havaya bol miktarda basil yüklü damlacıklar atılmaktadır. Damlacıkların parçalanması ve içerdiği suyun buharlaşması ile damlacık çekirdekleri dediğimiz daha küçük parçacıklar oluşmaktadır. Her bir damlacık çekirdeği 1-3 basil içermektedir. Damlacık çekirdekleri havada saatlerce kalabilmektedirler. Damlacık çekirdeklerinin çapı arttıkça yere çökme hızları artar. 10 mikrondan daha küçük olanlar havada asılı kalabilirlerse de 5 mikrondan daha büyük olanlar genellikle burunda tutulurlar. Tersine olarak damlacık çekirdeklerinin çapı ne kadar küçük olursa alveollere ulaştıktan sonra orada kalma şansları o derece azalır. Sonuç olarak hastalık etkeni olabilen damlacık çekirdeklerinin çapının 1 - 5 mm arasında olduğunu söyleyebiliriz.

Tüberkülozda hava yolu ile bulaşma genellikle hastanın yaşadığı iç mekanlarda meydana gelmektedir. Hastanın ailesi, oda arkadaşları, evde, okulda veya işteki yakın temaslıları bulaşmanın en sık söz konusu olduğu kişilerdir. Fakat bazen uçaklar, sosyal toplantı mekanları, bar, disko gibi farklı yerlerde de bulaşmanın olduğu gösterilmiştir. Açık havada bulaşma ise daha az dökümanite edilmiştir, fakat eğer temaslı hastaya çok yakınsa ve hasta fazla miktarda basil çıkarıyorsa bulaşma söz konusu olabilir.

### **Tüberkülozda Bulaşmayı Etkileyen Faktörler**

Tüberkülozda bulaşma kaynak olgu, ortam ve temasının özelliklerine bağlıdır. Şekil 1' de bu faktörler özetlendi.

Bulaştırıcı hastanın özellikleri ;

a) Yayma (+) olgular en çok bulaştırıcı olan olgulardır. Ancak 1 mililitresinde 5000 basil bulunan balgam örneklerinde anlamlı oranda yayma (+) bulunabilmektedir. Balgam örneğinin 1 mililitresinde 10.000 basil bulunduğunda ise yayma % 95 oranında (+) bulunmaktadır. Bu nedenle yaymanın mikroskopik muayenesi bulaştırıcı olguyu tanımak için çok duyarlı bir metottür. Ancak

yayma (-) kültür (+) tüberküloz olguları da yayma (+) olgulara göre oldukça az olsa da bulaştırıcıdır. Tablo 1' de kaynak olgunun durumuna ve temas sıklığına göre temaslılarda enfekte olma oranları görülmektedir.

Tablo 1. Kaynak olgu ve temas sıklığına göre enfeksiyon oranları

Kaynak olgu	Ev içi temas	Ara sıra temas
	İnfeksiyon oranı	İnfeksiyon oranı
Yayma(+) Kültür(+)	% 22.2	%3.7
Yayma (-) Kültür (+)	% 1.1	% 0.2

Loudon RG, 1969

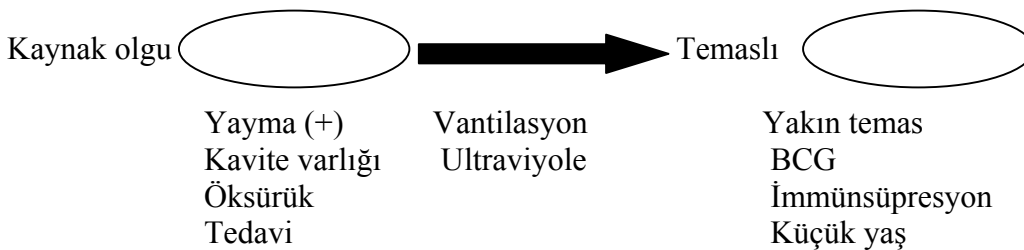
- b) Çok öksüren hastalar daha fazla bulaştırıcıdır. Havaya saçılan basil sayısı açısından bir öksürüğün 5 dakikalık yüksek sesle konuşmaya eşit olduğu gösterilmiştir.
- c) Larinks tüberkülozlu ve kaviteli akciğer tüberkülozlu olgular en fazla bulaştırıcı olabilen olgulardır.
- d) Hastanın tedavi altında olması bulaştırıcılığı kısa sürede çok büyük oranda azaltabilmektedir.
- Hava sirkülasyonu ve vantilasyon
- Belli bir sayıda basil havaya saçıldığında duyarlı kişilerin enfekte olma şansını basillerin içinde bulunduğu havanın hacmi belirler. Damlacık çekirdekleri hızla odaya dağılıp hava akımının gittiği yerlere taşıyorlarsa bulaşma riski çok azalır. Tüberküloz havayolu ile bulaşan diğer hastalıklar gibi kolaylıkla bulaşmamaktadır. Kemoterapi öncesi dönemde tüberküloz hastaları ile karşılaşan öğrenci hemşirelerin enfekte olması için 12- 18 ay maruziyetin gerektiği gösterilmiştir. Fakat eğer hava kapalı bir alanda sirküle ediyorsa bulaştırıcı damlacık çekirdekleri uzun süre orada canlı olarak kalıp bulaşma riskini artırmaktadırlar.

### 3. Temaslıya ait faktörler

Hastanın sürekli birlikte olduğu ev içi temaslılarında bulaşma oranı zaman zaman birlikte olduğu iş ve arkadaş çevresindeki temaslılara göre daha fazladır. Temaslıların BCG aşısı olması, önceden tüberküloz veya atipik tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş olması bulaşma şansını azaltır.

- c) Temaslı kişilerin HIV enfeksiyonu diyabet, alkolizm, silikozis gibi genel vücut direncini düşüren olaylarda enfekte olma riski artmaktadır.

### Şekil 1. Tüberkülozda bulaşmayı etkileyen faktörler



## Tüberkülozda Bulaşmanın Önlenmesi

Tüberkülozda bulaşmayı azaltan önlemler 3 kategoride ele alınmaktadır: 1. Kaynak olguya etki ,2) İletimin azaltılması ,3) Temaslıların korunması.

**1)Kaynak olguya etki;** En faydalı önlemler kaynak olgu üzerine etki ederek havaya basil saçılmasını azaltan önlemlerdir . Basil çıkaran olguların erken tanınması , izole edilmeleri ve hemen tedavi alınmaları gerekmektedir. En tehlikeli olgular tespit edilemeyen olgulardır. Atipik klinik ve radyolojik görünümü olan olguların erken tanısı için yüksek derecede şüpheye sahip olmalıyız. Önemli idari bir önlem de haftanın her günü balgam direkt yaymasının yapılabilir olmasının sağlanmasıdır. Diğer bir önlem ise hastaların öksürürken ağızlarını kapatmaları veya cerrahi maske takmalarının sağlanmasıdır.

**2) İletimin azaltılması ;** Bu gruptaki önlemler damlacık çekirdeklerini yok etmeyi sağlayan mühendislik uygulamalarıdır. Bunlar dilüsyon, filtrasyon ve basilerin direkt olarak öldürülmesini içerir . Havadaki damlacık çekirdeklerinin yoğunluğunu azaltan vantilasyon ve sık hava değişimi tavsiye edilmektedir. Bunun en basit, ucuz ve oldukça etkili yolu pencerelerin sık sık açılarak hasta odalarının havalandırılmasıdır.

Negatif basınçlı mekanik vantilasyon sistemleri etkili fakat pahalı yöntemlerdir. Oda içi havanın filtrasyonu etkili ve vantilasyona göre daha ucuzdur. Ultraviyole ile basilerin öldürülmesi de diğer etkili yöntemler arasındadır.

**3) Temaslıların korunması;** Cerrahi maskeler gerek 5 mikrondan küçük partikülleri geçirdikleri, gerekse inspirasyon esnasındaki kaçaklar ve yan akımlar nedeni ile koruyucu değildir. HEPA filtreli maskeler çok etkili koruyucu, fakat pahalı araçlardır.

Amerika'da bu yöntemle yüksek TB bulaşma riski taşıyan departmanlarda dahi tek bir olgunun önlenmesinin için 1.3 - 7 milyon dolara mal olacağı gösterilmiştir. Bu gruptaki diğer bir yöntem ise BCG aşısı uygulamasıdır.

## TÜBERKÜLOZDA İMMÜNOLOJİ VE PATOGENEZ

Tüberküloz basili ile daha önce hiç karşılaşmamış kişide 1-3 basil içeren damlacık çekirdeğinin inhalasyon yolu ile alt solunum yollarına gelişi ile birlikte basil ile konakçı arasındaki etkileşim başlamaktadır. Konakçı ve basil arasındaki etkileşimi belirleyen olaylar ve etkileşimin evreleri çeşitli klasik çalışmalarda ortaya konmuştur.

Tablo 2. Tüberkülozda patogenezi: dört-evre modeli

1 ) Başlangıç	İnaktif makrofajlar içinde basilerin engelsiz olarak çoğalması
2 ) Simbiozis	Basilerin logaritmik çoğalması, makrofajların aktivasyonun başlaması
3 ) İmmünolojik kontrol	İnfeksiyonun sönümlenmesi veya hastalığa neden olması sürecinde hücresel immünitinin ve gecikmiş tipte aşırı duyarlılığın gelişmesi.
4) Kavite oluşumu	Doku yıkımı ve basilerin kazeöz lezyonlar içinde çoğalarak, diğer odaklara ve organizma dışına ulaşması.

### **Başlangıç dönemi:**

Tüberküloz hücre içi bir enfeksiyondur. Organizmaya giren TB basili hücrel immün yanıtla karşılaşılır. İn hale edilen basil alveollerde alveoler makrofajlarca fagosite edilir. Bu nonspesifik bir yanıtıdır ve bu yolla basilleri öldürebilirler. Fakat basillerin sayısı ve/veya virulansı fazla ise makrofajlar tarafından öldürülemeyen bazı basiller makrofaj sitoplazmasındaki fagozomlarda çoğalmaya başlarlar. Makrofajların parçalanması ile basiller alveoler alana yayılırlar.

### **Simbiozis ya da logaritmik çoğalma:**

Alveollere yayılan basiller kan damarlarından lezyon alanına gelen yeni inaktif makrofajlar tarafında fagosite edilirler ve onlar içinde çoğalmaya devam ederler. Lezyon yerine toplanan makrofaj ve lenfositlerle erken safhadaki primer tüberkül oluşur. Hücrel immün yanıt tam olarak ancak 6-8 haftada gelişeceğinden bu sırada basil yüklü makrofajlar bölgesel lenf bezlerine (özellikle hiler ve mediastinal) ulaşabilir ve hematogen yolla yayılabilirler (Lenfo-hematogen yayılma). Bağışıklığın yeterli olması durumunda bu dönemde hiçbir klinik belirti vermeden lezyonlar iyileşmiş olur. Duyarlı ve dirençli tavşanlarda bu dönemde basil aynı hızla çoğalabilmektedir fakat bu çoğalma süresi dirençli tavşanlarda daha kısa sürdüğü için basillerin yayılımı kontrol altına alınabilir. BCG ile aşılanmış hayvanlarda ilk iki hafta içinde basiller aynı hızla çoğalmaktadır fakat primer lezyon daha az yaygındır ve basillerin kan yolu ile uzak yerlere yayılımı azalmıştır.

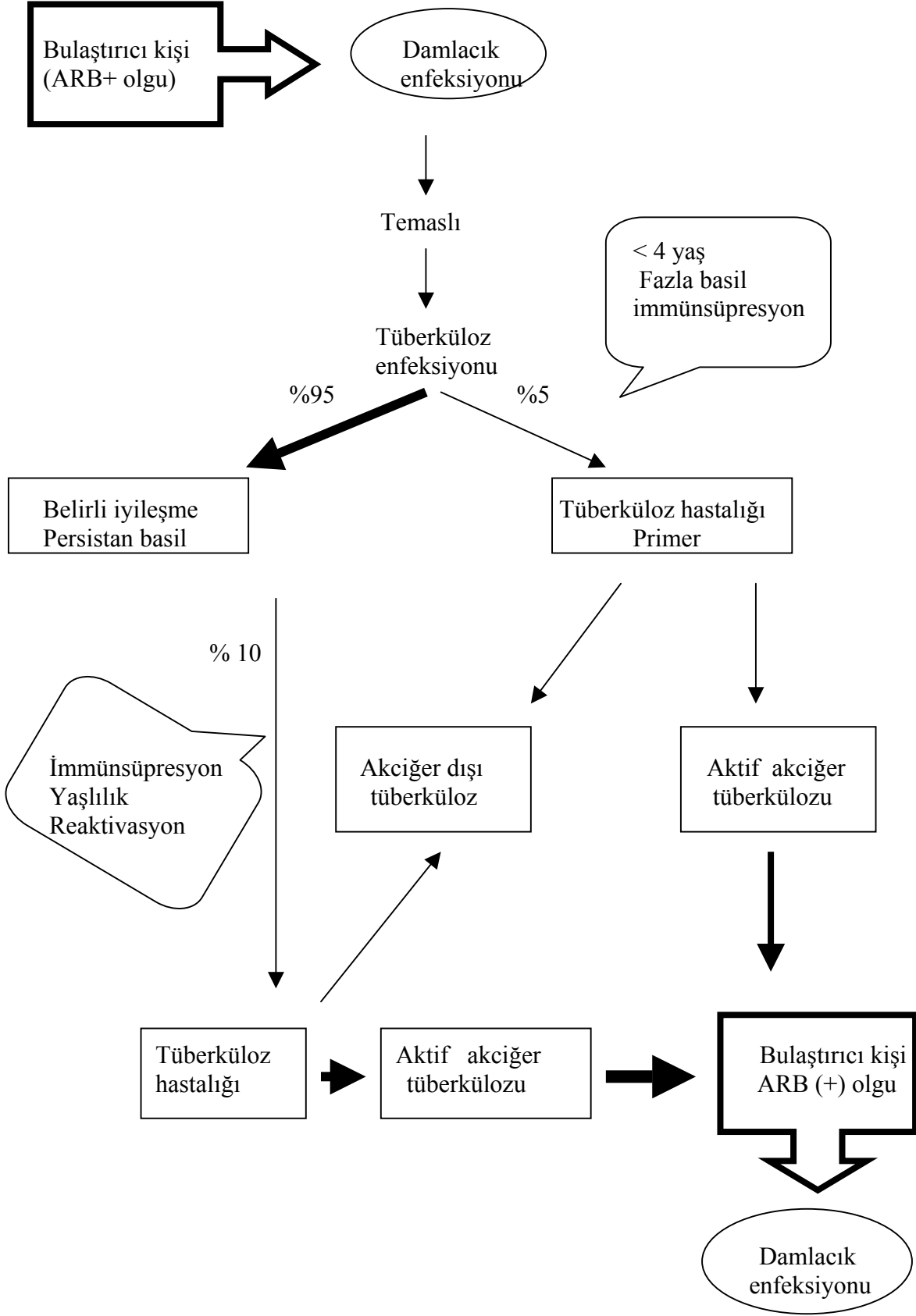
### **İmmünolojik kontrol:**

Üçüncü evre, basillerin logaritmik çoğalmaları durduğu zaman başlar. Basillerin çoğalmaları iki immünolojik mekanizma ile durdurulur. Makrofajların kendi içlerinde işledikleri basilin antijenik yapılarını T helper (CD4+) lenfositlere sunması ile , lenfositlerden salınan bazı lenfokinler (İnterlökin 1,6,8, TNF gibi) hem makrofajları aktive eder hem de hafıza T lenfositlerinin oluşmasını sağlarlar. Aktive olan makrofajların basilleri yok edebilme gücü artar. Böylelikle konakçıda basile karşı hücrel immünite gelişmiş olur. Bu süreçte gelişen ikinci immünolojik cevap olan geçikmiş tip aşırı duyarlılık ise inaktif makrofajların elimine edilmesini ve kazeöz nekroz odaklarının ortaya çıkışını sağlar. Basiller bu kazeöz nekroz alanlarında kolayca çoğalamazlar fakat dormant halde kalırlar. 6-8 haftada gelişen bağışıklıkla kişinin PPD' si pozitifleşir. Enfeksiyon bu dönem ile sınırlı kalırsa primer enfeksiyon evresi tamamlanmış olur.

### **Erime ve kavite formasyonu:**

Basilin çoğalması ile ona karşı gelişen yanıtın etkileşimi hastalık tablolarından sorumludur. Hücrel immünite hasta için yararlı olurken, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık basillerle birlikte etraf dokularda da nekroza, kaviteleşmeye yol açan bir reaksiyon olarak ortaya çıkar. Kazeöz nekroz alanlarında artış ve erime enfekte kişilerin % 5'inde enfeksiyondan hemen sonra meydana gelir, bu tabloya primer tüberküloz denmektedir. Enfekte kişilerin %95'inde ise olay sessiz olarak kalır ve yaklaşık bunların da % 5'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde ilk lezyon yerinde veya basillerin lenfo-hematogen yolla yayıldıkları herhangi bir organdaki odaklarda oluşan erime ve onu takip eden aktivasyonla oluşan hastalığa ise postprimer tüberküloz- reaktivasyon tüberkülozu denmektedir. (Şekil 2 de tüberkülozun doğal gelişimi özetlendi)

Lezyonlardaki erimenin nedenleri tam bilinmemektedir. Fakat bunun hidrolitik enzimlerden ve geç tipte aşırı duyarlılık reaksiyonundan kaynaklandığı sanılmaktadır.



Şekil 2. Tüberkülozun Şematik Evrimi.

## **PRİMER TÜBERKÜLOZ**

Primer tüberküloz primer odağın erimesi-kaviteleşmesi , basillerin akciğer sahalarına yayılması ,büyüyen lenf bezlerinin bronşlara basısı veya hematojen yolla yayım sonucu menenjit ve milier tüberküloz gibi öldürücü formların oluşması şeklinde kendini gösterir.

Klinik belirti ve bulgular siliktir. Esas olarak bronş basısı sonucu oluşan segmental veya lobar atelektazi gibi komplikasyonlara bağlı semptomlar gelişir. Erken çocukluk çağında geçirilen primer tüberkülozda plörezi komplikasyonu az sayıda hastada oluşurken genç yaşlarda geçirilen primer tüberkülozda sıklıkla plörezi oluşmaktadır.

## **POSTPRİMER TÜBERKÜLOZ (REAKTİVASYON TÜBERKÜLOZU )**

Postprimer tüberküloz iki yolla oluşabilmektedir. Endojen reaktivasyon veya eksojen reenfeksiyon. Her iki şekilde de ortaya çıkan klinik tablo birbiri ile aynıdır. Postprimer tüberkülozda lenf bezi tutulumu olmaz ve genellikle lenfo-hematojen yayım görülmez. Bu dönem hastalık bronkojen yayılım ve kaviteleşme ile karakterizedir.

Tüberküloz enfeksiyon riskinin yüksek olduğu toplumlarda postprimer tüberküloz genellikle yeni enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu özellikle enfeksiyon riskinin yüksek olduğu yerlerde bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde söz konudur. Eksojen reenfeksiyona bağlı hastalanma olasılığının geçmişte sanıldığından daha fazla olduğu son yıllarda yapılan mikobakterilerin genetik olarak kodlanmasına dayalı moleküler epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Düşük tüberküloz prevalanslı toplumlarda ise hastalık genellikle primer enfeksiyon döneminden kalan odaklarda oluşan reaktivasyondan kaynaklanmaktadır. Önceki primer enfeksiyonda lenfo-hematojen yolla akciğerlerin apikal-subapikal bölgelerine gelip yerleşen ve düşük metabolizma ile çoğalmadan yaşam sürdüren basiller, yıllarca sonra çoğalmaya başlayarak reaktivasyon tipinde postprimer akciğer tüberkülozunu yaparlar. Bu tip tüberkülozda parsiyel oksijen basıncının yüksekliği nedeni ile en sık olarak akciğerde üst lob apikal-posterior ve alt lob superior segmentler tutulmaktadır. Fakat primer enfeksiyon döneminde basillerin yayıldığı bütün organlarda ( böbrek, kemik, periferik lenf bezleri vb..) reaktivasyon tüberkülozu görülebilir. Reaktivasyon genellikle primer enfeksiyondan sonra ilk iki yıl içinde ortaya çıksa da bu yıllar sonra da olabilmektedir. Reaktivasyon olasılığı immüniteyi bozan bazı durumlarda artmaktadır ( Diabetes Mellitus, silikozis, uzun süreli steroid kullanımı, tümörler gibi.).

HIV enfeksiyonu geçirenlerde hem tüberküloz enfeksiyon ve reenfeksiyon riski hem de tüberküloz hastalığı olasılığı ciddi şekilde artmaktadır. Normalde primer enfeksiyonu geçirenlerin %10'u postprimer tüberküloz adayı iken, HIV enfeksiyonunu da beraberinde taşıyanlarda, bu oran her yıl için %5-10'dur .

## **TÜBERKÜLOZDA TANI**

Tüberküloz en sık olarak akciğerleri tutmaktadır. Bunun dışında başta , plevra , lenf bezleri , merkez sinir sistemi, kemikler olmak üzere diğer organ tutulumları ile de karşımıza gelebilir . Bütün bu farklı organ tutulumlarında klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları çok çeşitli şekillerde oluşabilir. Aynı klinik radyolojik ve laboratuvar bulgular bir çok başka hastalıkta da ortaya çıkabileceğinden tanının olabildiği ölçüde altın standart olan bakteriyolojik bulgulara dayandırılması esastır.

Tüberküloz kontrol mücadelelerinin temeli toplumlarda tüberküloz enfeksiyonunun yayılmasından asıl sorumlu olan, balgamla basil çıkaran, yayma (+), akciğer tüberkülozu olgularının erken tanı, tedavi ve takiplerinin düzenli olarak yapılmasıdır. Bu nedenle akciğer tüberkülozunda tanının bakteriyolojik yöntemlere dayandırılması daha da önem kazanmaktadır.

### **Akciğer tüberkülozu tanısında öykü**

Akciğer tüberkülozunda bir yanda akciğer semptomları diğer yanda da sistemik semptomlar bulunur.

**Akciğer ile ilgili belirtiler** ; Öksürük ,balgam çıkarma , hemoptizi\_ sık görülen semptomlardır. Akciğer tüberkülozunda en sık karşılaşılan semptom öksürüktür. Daha önce başka bir hastalığa ait olduğu gösterilmemiş üç haftayı geçen her öksürükte tüberkülozdan şüphelenilmelidir. Plevra tutulumu varlığında ortaya çıkan yan ağrısı dışında tam lokalize edilemeyen göğüs ağrısı da bulunabilir. Nefes darlığı çok yaygın akciğer lezyonlarının veya fazla miktarda plevra sıvısının varlığını gösterir.

**Sistemik belirtiler** ; En sık gözlenen sistemik semptom hafif derecede ateştir. Bazen ateş belirgin ve başlıca semptom haline gelebilir. Ateş genellikle öğleden sonraları ve akşam saatlerinde görülür. Ateşin düşmesi ile birlikte gece terlemeleri ortaya çıkar. Diğer sistemik belirtiler arasında iştahsızlık , halsizlik, kilo kaybı, iritabilite ve baş ağrısı yer alır.

Tüberküloz şüpheli kişinin TB hastalığı açısından riskini artıran bir faktöre sahip olup olmadığının sorgulanması gereklidir. Bunlar D. Mellitus , steroid kullanımı, başta lenforetiküler sistemi tutanlar üzere maligniteler, silikozis, mide rezeksiyonu, barsak rezeksiyonu, son dönem böbrek hastalıkları ve HIV pozitifliği gibi durumlardır.

Tüberküloz hastalığı düşünülen veya saptanan kişilerde önceden bu hastalığı geçirip geçirmediği, birlikte oturduğu veya yakın teması olan kişiler arasında tüberküloz geçiren birisinin olup olmadığı sorulmalıdır. Hasta eskiden geçirdiği hastalıkların tanısını tam olarak bilemeyebilir. Bu durumlarda hangi hastanelerde ne kadar süre yattığı, kullandığı ilaçların özellikleri, ilaç kullanım süresi gibi bilgilerle ve eski kayıtlarının incelenmesi ile doğru bilgiye ulaşılmaya çalışılmalıdır. Hasta daha önceden tüberküloz geçirmişse kullandığı ilaçlar, dozları, süreleri, ne ölçüde düzenli kullanılıp kullanılmadığı, hasta yakınlarından ve kayıtlardan da yararlanılarak tam olarak öğrenilmelidir.

### **Akciğer tüberkülozunda fizik muayene ;**

Akciğer tüberkülozlu hastaların çok büyük bir bölümünde göğüsün fizik muayenesi normal bulunsa da hastalığın ayırıcı tanısını, gidişini ve tedavisini etkileyebilecek diğer sorunlarının saptanması açısından tam bir fizik muayene gereklidir. Fizik muayenede bazen akciğer üst alanlarında öksürük sonrası ince rallerin duyulması önemli bir bulgu olabilir. Özellikle primer tüberküloz olgularında eritema nodozum ve konjoktivit gibi bulgular da saptanabilir.

### **Akciğer tüberkülozunda radyoloji:**

Akciğer grafisinde görülen lezyonlar tüberkülozu düşündürebilir, fakat gerek tüberküloza bağlı lezyonların çok çeşitliliği gerekse diğer hastalıklarda benzer radyolojik bulguların ortaya çıkabilmesi nedeniyle hiçbir radyolojik bulgu tüberküloza özgü sayılamaz. Radyolojik bulgular akciğer tüberkülozunda tanı ve hastalığın takibinde bakteriyolojik muayeneye yardımcı unsurdur. Akciğer tüberkülozunda PA akciğer grafileri yanında lateral ve apikolordotik grafiler de yararlı olabilir. Göğüs Bilgisayarlı Tomografisi hiler/mediastinal lenf bezlerinin ortaya çıkarılması, bronş kanseri risk grubundaki hastalarda ayırıcı tanı için seyrek olarak gerekebilir.

Akciğer grafilerinde tüberküloza bağlı oluşan lezyonlar oldukça geniş bir spektrum oluşturur. Primer tüberkülozda ; alt-orta akciğer alanlarında periferik opasite ve genellikle tek taraflı hiler/mediastinal adenopati görünümü tipiktir. Bunun dışında lenf bezlerinin bronşlara basısı sonucu segmenter/lober atelektazi -konsolidasyon görünümü veya bunun sonucunda gelişmiş bronşektazi -fibrozise bağlı görüntüler saptanabilir. Hemotojen yayılım sonucu akciğer de milier nodüler görünüm saptanabilir. Postprimer tüberkülozda ; genellikle akciğerlerin üst lob apikal-posterior ve alt lobların superior segmentlerinde kaviteli veya kavitesiz düzensiz asiner-nodüler opasiteler görülür. Kavite yaklaşık olarak bu olguların % 40' unda bulunur. Postprimer tüberkülozlu hastaların yaklaşık % 20-30' unda lezyonlar orta veya alt akciğer alanlarında görülebilir.

HIV pozitifliği, diyabet , silikoz, yaşlılık gibi immünsüpresyona yol açan durumlarda "atipik" tüberküloz radyolojik görünümleri daha siktir.

Tek bir akciğer grafisindeki bulgulara göre şüpheli lezyonların aktif veya inaktif olduğu konusunda karar vermek çok yanıltıcı olabilir .Bu konuda kesin tanı bakteriyolojik tetkiklere dayandırılmalıdır. Hastanın eski filmlerinin değerlendirilmesi de yararlı olabilir.

### **Tüberkülin ( PPD ) testi**

PPD testi kişilerin doğal infeksiyon veya BCG yolu ile TB basili ile karşılaşmış olmalarını ortaya koyar. Tüberkülin deri testi M. Tuberculosis ile oluşan enfeksiyonun varlığını göstermekte kullanılan tek yöntemdir. Test, enfeksiyon veya BCG aşısı yolu ile basille karşılaşmış kişilerde gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun ortaya çıkarılmasına dayanır. Pozitif deri testi immüniteyi göstermediği gibi hastalığın varlığını veya yokluğunu da ortaya koymaz, sadece o kişinin TB basili antijeni ile daha önce karşılaşmış olduğunu belirtir.

Tüberkülin maddesi sıvı besi yerlerinde üretilen M. Tuberculosis basillerinin çöktürülmesi ile elde edilmektedir. TB basilin hücre duvarındaki proteinlerini içerir. Tüberkülin deri testlerinde , old tüberkülin veya tüberkülinin saflaştırılmış protein türevi ( purified protein derivate -PPD) kullanılmaktadır. PPD uluslararası standartlara uygun hazırlanmış PPD-S ‘ e göre standardize edilmektedir. Tüberkülin preparatlarının gücü Tüberkülin Ünitesi (TÜ) olarak tanımlanmıştır. 1 TÜ 0.00002 mgr PPD-S proteinini içermektedir. 0.1 ml solüsyonda bulunan 5 TÜ dozundaki PPD , 0,0001 mg PPD proteinine eşdeğerdir ve günümüzde en yaygın uygulanan ve en iyi yorumlanan tüberkülin test materyalini oluşturmaktadır. Standart tüberkülin testinde 0.1 ml solüsyon deri içine enjekte edilmektedir ( Mantoux’s methodu). Enjeksiyon ön kolun dış veya iç yüzüne 26-27 gauge iğneye sahip 1 ml’ lik özel injektörlerle (tüberkülin injektörü) yapılmalıdır. 0.1 ml ‘ lik solüsyonun verilmesinden sonra enjeksiyon yerinde 6-10 mm çapında bir kabarcık gözlenmesi testin doğru uygulandığını belirtir. Test 48-72 saat sonra değerlendirilmelidir. Testin değerlendirilmesinde enjeksiyon yerinde oluşan eritem değil endürasyon dikkate alınır. Endürasyonun çapı palpasyon yöntemiyle belirlenir ve mm olarak ifade edilir. PPD pozitifliği için kriterler Tablo 3'de gösterildi.

Testin duyarlılığı % 100 değildir. Genel olarak aktif tüberkülozlu hastaların % 10-20' sinde PPD negatif olabilir. Ağır tüberkülozlu hastalarda PPD pozitifliği azalabilir .Örnek olarak milier tüberkülozda PPD % 50 oranında negatiftir. Tüberküloz plöreziye PPD pozitiflik oranı azalmıştır. PPD ülkemiz gibi enfeksiyonun yaygın olduğu ve zorunlu BCG aşısı uygulanan yerlerde erişkinlerde tanıya çok katkı sağlamaz. Bu toplumlarda PPD pozitifliği çok yaygındır ve kişinin bu enfeksiyonu ne zaman kazandığını da ayırt etmek mümkün değildir. Çünkü profilaktik tedavide asıl korunmak istenenler yeni enfekte olmuş kişilerdir. Ayrıca bu PPD pozitifliklerinin bir kısmı da BCG ' ye bağlıdır.

Tablo 3. PPD pozitifliği için kriterler.

<b>BCG' li kişiler</b>	
0-4 mm	Negatif
5-9 mm	BCG' bağlanabilir. Zayıflamış duyarlılık
10-14 mm	BCG' ye bağlanabilir
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyona bağlanır
<b>BCG' siz kişiler</b>	
0-4 mm	Negatif
5-9 mm	Şüpheli.6 hafta sonra tekrarlanır,yine5-9 mm ise Negatif kabul edilir, 10 mm ve üzeri ise poziftir.
10mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağımsızlığı baskılanmış kişilerde ,malnütrisyonunda ve HIV (+) lerde 5 mm ve üzeri pozitif	

Çocukluk çağında tanı için daha değerli bir araçtır. 6 yaşından küçük çocuklarda PPD pozitifliği profilaktik tedaviye başlamak için yeterlidir. Çocuklarda birçok zaman tüberküloz tanısı; temas öyküsü, klinik ve PPD pozitifliğine dayandırılmak durumundadır. 15 yaşından küçük tüberküloz şüpheli çocuklara mutlaka PPD testi yapılmalıdır.

Tüberkülin testinin yanlış negatif olabileceği durumlar tablo 4'de gösterildi.

**Tablo 4:** Tüberkülin testinin yanlış negatif olabileceği durumlar

- a) Test yapılan kişiye ait faktörler :
  - İnfeksiyonlar; Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, HIV, boğmaca, tifo, brusella, ağır tüberküloz..
  - Canlı virus aşılı; Çocuk felci, kızamık, kabakulak.
  - Metabolik Hastalıklar; Kronik böbrek hastalığı
  - Beslenme bozuklukları
  - Lenfoid sistem hastalıkları; Lenfomalar, lösemi, sarkoidoz.
  - İlaçlar; Kortikosteroidler, immünsüpresif diğer ilaçlar.
  - Yaş: Yenidoğanlar, ileri yaşlılar
  - Stres: Cerrahi, yanıklar
  - TB enfeksiyonunun çok yeni geçirilmiş olması
- b) Kullanılan tüberkülin maddesine ait faktörler
  - Işık ve ısıya maruz kalma, kontaminasyon..
- c) Uygulamaya ait faktörler
  - Deri altına injeksiyon, az miktarda injeksiyon..
- d) Test sonucunun okunmasına ait faktörler

### **Tüberküloz tanısında bakteriyoloji**

Tüberküloz hastalığının kesin tanısı hastadan alınan örneklerde tüberküloz basilinin gösterilmesi ile konur. Akciğer tüberkülozu düşünülen olgularda incelenmesi gereken ilk örnek balgamdır. Üç gün arka arkaya sabah balgamlarının incelenmesi en iyi yoldur. Balgam çıkaramayan olgularda hipertonic tuzlu su çözeltilerinin inhalasyonu ile balgam çıkartılabilir (induced sputum). Balgam çıkartamayan olgularda (özellikle çocuklarda) diğer bir yöntem nazogastrik aspirasyondur. Fiberoptik bronkoskopi ile yapılan bronkioloalveoler lavaj (BAL) ve biopsi de gerekli olgularda tanıya katkıda bulunur. Mikrobiyolojik tanı için diğer kullanılan örnekler plevra sıvısı, beyin omurilik sıvısı, idrar, dışkı ve eklem sıvılarıdır. Fakat bu örneklerdeki incelemeler genellikle balgam gibi başarılı değildir.

### **Mikroskopik muayene;**

Yayma preparatların direkt incelemesinde en sık kullanılan boyama yöntemleri Ziehl-Neelsen ve Auramin rhodamine'dir. Balgam yaymasında aside rezistan basilin (ARB) bulunması örnekte mikobakterinin varlığını gösteren ilk bulgudur. Balgamda ARB' in pozitif olması için örneğin 1 ml' sinde 5-10 bin basil bulunması gereklidir. Bir akciğer tüberkülozu olgusundaki 2 cm çapında bir kavite yaklaşık 200.000.000 basil içermektedir. Bu nedenle kaviteli birçok tüberküloz hastasında direkt balgam muayenesinde kolaylıkla pozitif sonuç alınabilmektedir. Teksif (yoğunlaştırma) olanağının olduğu yerlerde mikroskopik muayenenin bundan sonra yapılması yöntemin duyarlılığını artmasında rol oynar. Tüberküloz tedavisi yapan kurumların balgamın direkt mikroskopisi incelemesi sonuçlarına 24 saat içinde erişmeleri ilke olarak kabul edilmektedir. Balgam mikroskopisi pozitif olgular asıl bulaştırıcı olgular olduğu için tüberküloz kontrolünün ana hedefleridirler. Dolayısıyla bu olguların yakalanması açısından direkt mikroskopik muayene hem gelişmiş hem de az gelişmiş tüm ülkelerde halen geçerliliği olan asıl yöntemdir. Kültür pozitif balgam örneklerinde mikroskopik muayenenin duyarlılığının çeşitli faktörlere bağlı olmak üzere % 40 ile % 80 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.

Balgam mikroskopisinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların başlıca nedenleri tablo 5' de özetlendi.

Tablo 5. Balgam mikroskopisinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların başlıca nedenleri.

Yanlış pozitif sonuç nedenleri	Yanlış negatif sonuç nedenleri
Balgamdaki yemek artıkları	Yetersiz balgam örneği
Boya parçacıkları, iplikler, lamdaki çizikler	Balgam veya boyanış preparatın iyi korunmaması
Atipik mikobakteriler veya nokardia	Okuma hataları
Laboratuarda bulaşma	Kayıt hataları

### **Kültür yöntemleri;**

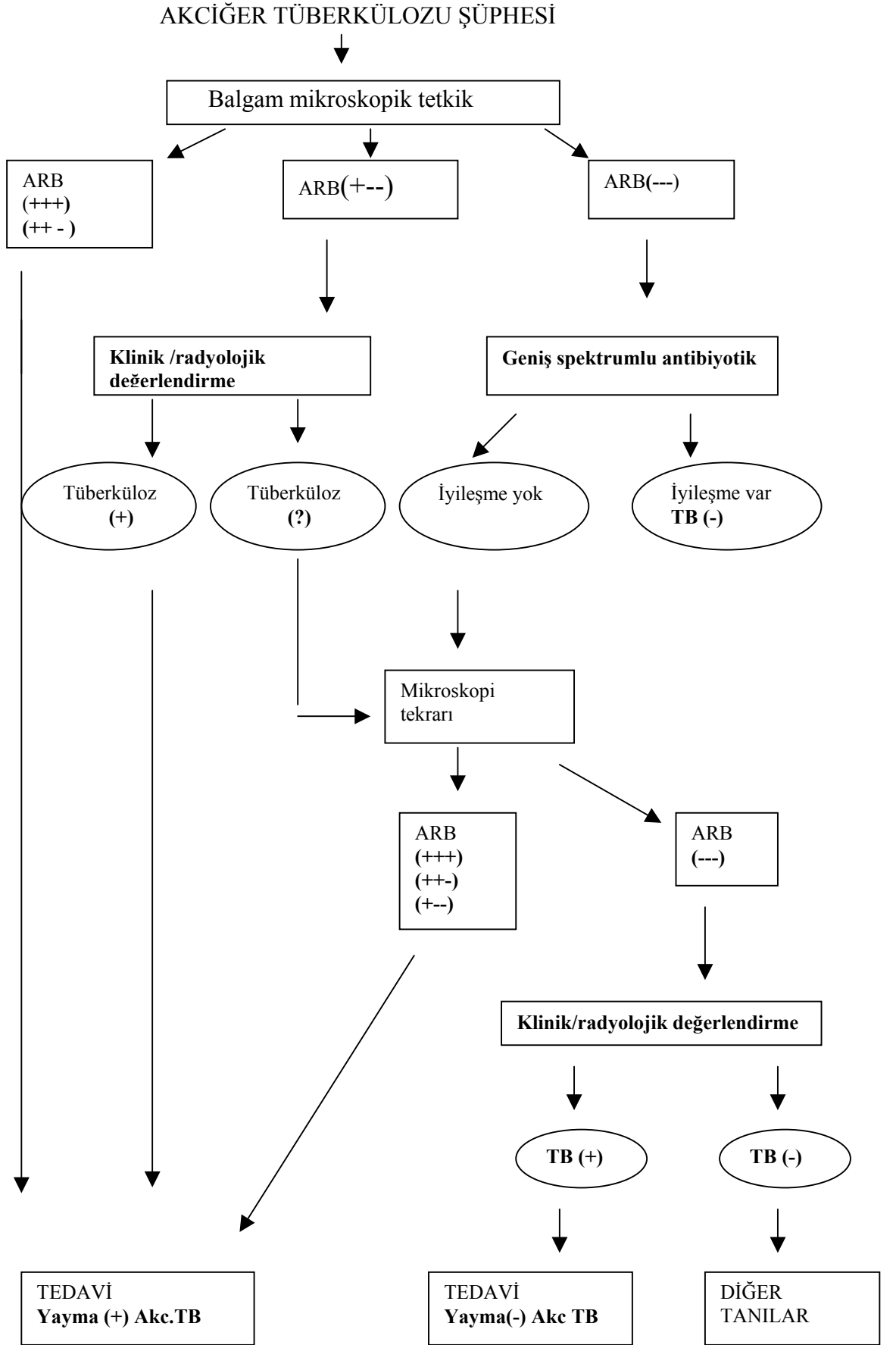
Direkt yayma preparatlarda ARB' in pozitif olması anti tüberküloz ilaç başlanması için endikasyon oluştursa da TB tanısı kesin olarak ancak basilin kültürde üretilmesi ile konulur. Kültür için en sık kullanılan besiyerleri Löwenstein-Jensen ve Middlebrook 7H10, 7H11, 7H12 gibi besiyerleridir. Bu besiyerlerinde üreme 2-3 hafta içinde olabilir fakat sonuç verebilmek için 6-8 hafta beklenmelidir. Daha hızlı tanı için işaretlenmiş C-14 içeren besiyerleri kullanılarak çoğalan basillerin ürettiği CO2 gazının ölçümüne dayanan radyometrik yöntem (BACTEC) geliştirilmiştir. Bu yöntemle tanı süresi en erken 8 en geç 14 güne indirilebilmektedir. Kültür yöntemleri ile akciğer tüberkülozlu olgularda bakteriyolojik tanı oranları % 80-90 civarına çıkmaktadır.

En iyi laboratuvar olanaklarının olduğu yerlerde bile akciğer TB olgularının en az % 10' unda kültür muayenesi de negatif kalabilmektedir. Bu olgularda tanı klinik, radyolojik bulgular, PPD değerlendirmesi ve deneme tüberküloz tedavisinin sonuçlarına göre konulmaktadır. Şüpheli durumlarda ayırıcı tanı için gereken girişimler yapıldıktan sonra hastanın tedavisiz izlenmesi de geçerli bir yoldur. Şekil 3 'de akciğer tüberkülozu şüpheli hastada tanı yaklaşımı özetlendi.

### **Tüberküloz tanısında yeni yöntemler;**

Balgam örneklerinde direkt mikroskopik muayenenin ortalama olarak %65 olan duyarlılığı , kültür sonuçlarının zaman alıcı olması , öte yandan çocuk tüberkülozu ve akciğer dışı tüberkülozdaki tanı zorlukları çeşitli hızla tanı yöntemleri geliştirme çalışmalarına yol açmıştır. Alınan klinik örnekteki tek bir basilin DNA' sının saptanmasına dayanan PCR (polimerase chain reaction) yöntemi bunlar arasında en umut verici olanıdır. Ancak yöntem henüz klinikte rutin olarak kullanılacak standartlara kavuşturulamamıştır. Bu yöntemler sık olarak yalancı pozitif sonuçlara yol açmakta aktif TB olguları ile inaktif olguları ayırt edememektedirler. Bu yöntemlerin kullanımı ABD gibi tüberküloz dışı mikobakterilerin yaygın olduğu koşullarda ARB (+) örneklerin sadece M. Tüberkülozis ya da atipik mikobakterilere bağlı olduğunun ayıt edilmesinde rutin olarak önerilmektedir.

Bunun dışında ELİSA ve RIA aracılığı ile basilin çeşitli antijenlerinin veya serumda basile karşı oluşan antikorların saptanmasına yönelik serolojik tanı yöntemleri de araştırma safhasındadır. Gerek nükleik asit çoğaltma (PCR) gerek serolojik yöntemler akciğer dışı tüberkülozun tanısında daha fazla rol oynamaya adaydırlar.



Şekil 3. Tüberküloz şüpheli hastada tanı yaklaşımı.

Sonuç olarak günümüzde akciğer tüberkülozunun tanısında ne serolojik testler, ne de moleküller teknikler direkt mikroskopinin ve kültürün alternatifi olmayan yöntemlerdir

### **Tüberküloz tanısında diğer laboratuvar bulguları**

Doku Biopsileri; öncelikle TB plörezide plevra biopsi örneğinde ve ayrıca akciğer, karaciğer veya lenf bezleri gibi organ biopsilerinde kazeifikasyon nekrozu gösteren granülomların saptanması TB tanısında çok yararlıdır. Fakat kesin TB tanısı için bu dokuların boyanarak TB basilin gösterilmesi ve/veya dokuların kültürlerinde basilin üretilmesi gereklidir. Rutin laboratuvar muayeneleri tanıda nadiren yardımcıdır. Kronik inflamatuvar bir durumun varlığını gösterebilirler. Lökosit sayısı genellikle normaldir bazen monositöz bulunabilir. Lökosit sayısı 20 binden fazla ise, başka bir infeksiyon düşünülmelidir Normokrom normositik anemi görülebilir. Miliyer tüberkülozda lökomoid reaksiyon gelişebilir. Diğer nonspesifik testler, sedimantasyon hızı, alfa<sub>2</sub> globulinler, gamaglobulin aktif tüberkülozda artmış olabilir. Böbrek tutulumlarında gram boyaması ile bakteri içermeyen piyüri olabilir. Transaminazlar ve alkalen fosfataz gibi karaciğer enzimleri tedavi öncesi yüksek olabilir. Nadir durumlarda serum Na düzeyi uygunsuz ADH salınımından dolayı düşebilir.

### **KAYNAKLAR**

1. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am. J. Med. Respir. Crit. Med. 1994; 149: 1359-74.
2. Crofton J Horne, N. F. Miller F. (Çevirenler: Emine Koçyiğit, Elif Dağlı) Klinik tüberküloz Yüce yayımları. İstanbul 1992.
3. Enarson DA., Rieder HL, Arnadottir T., Trebucq A: Tuberculosis Guide for Low Income Countries. Fourth Ed. IUATLD .1996
4. Rieder H.L . Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris. IUATLD., 1999
5. Rom W N, Garay S M. (Ed). Tuberculosis. Little ,Brown and company. Boston 1996
6. Schlossberg D. Tüberküloz. Bilimsel Teknik Yayınları Çevri Vakfı, İstanbul 1995
7. Toman K. Tuberculosis : case finding and chemotherapy : Questions and answers. Geneva:WHO, 1979
8. Wilson R (Ed). Tuberculosis. European Respiratory Monograph. Vol 2. Monograph 4. 1997